



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/555	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/36595 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Oktober 1997 (09.10.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01643 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. April 1997 (01.04.97) (30) Prioritätsdaten: 196 12 291.0 28. März 1996 (28.03.96) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: KEPLER, Bernhard, K. [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 9A, D-68723 Schwetzingen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: MEDICAMENT PREPARATIONS CONTAINING TUMOUR-INHIBITING RUTHENIUM (III) COMPLEXES (54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN ENTHALTEND TUMORHEMMEND WIRKENDE RUTHENIUM(III)-KOMPLEXE (57) Abstract <p>The invention concerns complex compounds of general formula (I) $\{G\}^{-(n+p+2r(p-1)-3)}\{[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}\}^{n+p+2r(p-1)-3}$, in which: $n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$; G is a suitable counterion but not a charged heterocycle; B is a mono- or polynuclear basic heterocycle with one or a plurality of nitrogen atoms; X represents halides, pseudohalides, HCO_3^-, $RCOO^-$, in which R is C_1-C_6 aryl, alkenyl or alkyl (substituted or unsubstituted); n is 1, 2 or 3, but $n+p \neq 3$; p is either 0 or 1, or 0 or 0.5p if $r = 0.5$; q is either 0 or 1, or 0 or 0.5q if $r = 0.5$, $\Sigma n, p, q \leq 6$; and r is 0 or 0.5. These compounds have a tumour-inhibiting effect with good solubility in water and are therefore suitable as chemotherapy agents for treating cancers.</p> (57) Zusammenfassung <p>Komplexverbindungen der allgemeinen Formel (I) $\{G\}^{-(n+p+2r(p-1)-3)}\{[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}\}^{n+p+2r(p-1)-3}$, wobei $n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$; G: ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus; B: ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen; X: Halogenide, Pseudohalogenide, HCO_3^-, $RCOO^-$ mit R = Alkyl, Alkenyl, Aryl mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert; n: 1, 2 oder 3, jedoch $n+p \neq 3$; p: 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5p falls $r = 0.5$; q: 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5q falls $r = 0.5$, $\Sigma n, p, q \leq 6$; und r: 0 oder 0.5 ist, zeigen eine tumorhemmende Wirksamkeit bei guter Wasserlöslichkeit und eignen sich daher als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Krebskranken.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

ARZNEIMITTELSUBSTANZEN ENTHALTEND TUMORHEMMEND WIRKENDE RUTHENIUM(III)-KOMPLEXE

Technisches Gebiet

Die Erfindung bezieht sich auf Arzneimittelzubereitungen enthaltend tumorhemmend wirkende Ruthenium(III)-Komplexe und Verfahren zur Behandlung von Krebskrankheiten.

Stand der Technik

Komplexverbindungen der allgemeinen Formel



worin

- B einen ein- oder mehrkernigen, einen oder mehrere Stickstoffatome enthaltenden basischen Heterocyclus,
X Chlor oder Brom,
m 1 oder 2,
n 1 oder 2, wobei die Summe aus n und m nicht größer als 3 ist,
p 0 oder 1, aber nicht 1, falls n=1 ist,
q 0 oder 1, aber nicht 1, falls p=1 ist und
r 0 oder 1

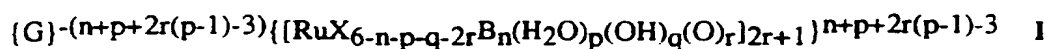
bedeuten, zeigen eine vorteilhafte tumorhemmende Wirksamkeit bei günstiger Toxizität. [Patent EP 85904433.1-2110].

Von besonderer Bedeutung sind die Komplexe des Rutheniums mit Pyrazol und Imidazol, die z.B. durch F. Kralik et al., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* 26 (1961) 1298, oder B.K. Keppler et al., *Inorg. Chem.*, 26 (1987) 4366-4370, untersucht wurden, aber auch die Komplexe des Rutheniums mit Indazol und Dimethylsulfoxid [B.K. Keppler et al., *Anticancer Res.*, 9 (1989) 761-766], G. Mestroni et al., *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7068-7071, G. Mestroni et al., *Inorg. Chem.*, 34 (1995) 4722-4734.]

Ein großer Nachteil der bisher eingesetzten Rutheniumkomplexe ist deren durch das heterocyclische Kation (BH^+) bedingte geringe Wasserlöslichkeit.

Darstellung der Erfindung

Überraschend wurde nun gefunden, daß Komplexverbindungen der allgemeinen Formel I

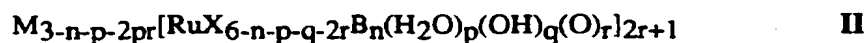


wobei

$$n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$$

- G ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus,
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
 X Halogenide, Pseudohalogenide, HCO_3^- , $RCOO^-$ mit R=Alkyl, Alkenyl, mit 1 bis 6 C-Atomen (substituiert u. unsubstituiert), Aryl (substituiert u. unsubstituiert),
 n 1, 2 oder 3, jedoch $n+p \neq 3$,
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$,
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$, $\sum n, p, q \leq 6$ und
 r 0 oder 0.5 ist,

und besonders die Komplexe der allgemeinen Formel II

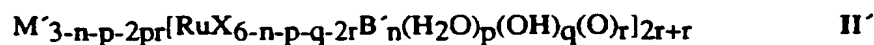


wobei

- M ein Alkalimetallkation oder Ammonium,
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
 X Halogen, bevorzugt Chlorid oder Bromid,
 n 1 oder 2,
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$,
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$ und
 r 0 oder 0.5 ist,

bei nahezu identischen therapeutischen Eigenschaften und sehr ähnlichem Verhalten gegenüber Wasser gut wasserlöslich sind.

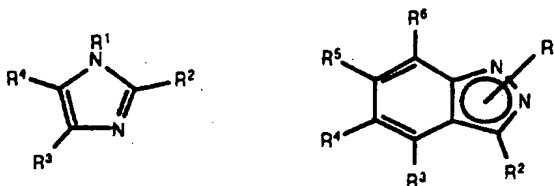
Besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen enthaltend Komplexsalze der allgemeinen Formel II'



wobei

- M' Lithium, Natrium, Kalium und Ammonium,
 B' 1H-Indazol oder 1H-Imidazol und deren Derivate,
 X Chlor,
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls r=0.5, jedoch 0 wenn q≠0,
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls r=0.5, jedoch 0 wenn p≠0,
 n und r die vorstehende Bedeutung haben.

B':



R¹ R⁶=H, Alkyl, Alkenyl u. Aryl, mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert

Ganz besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen enthaltend Komplexsalze der allgemeinen Formel II''



wobei

M'' Natrium, B', X, n, p, q und r die vorstehende Bedeutung haben.

Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittelzubereitungen enthaltend diese Rutheniumkomplexsalze, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, insbesondere von solchen gegen Krebskrankheiten und Verfahren zur Behandlung von krebserkrankten Lebewesen.

Ganz besonders bevorzugt sind Arzneimittelzubereitungen enthaltend *trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat, *trans*-Na[Ru^{III}Cl₄(im)₂] und *trans*-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III), *trans*-Na[Ru^{III}Cl₄(ind)₂]. Die Verbindungen sind neu und daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Herstellung der Natriumsalze der Rutheniumkomplexe II'' ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen werden vor allem intravenös, aber auch intramuskulär, intraperitoneal, subkutan oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

Die Arzneimittelzubereitungen werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 0.1 bis 99.5, vorzugsweise 0.5 bis 95 Gew.% der Gesamtmischung.

In Übereinstimmung mit der Erfindung wird ein Wirkstoff in jeder geeigneten Formulierung angewandt unter der Voraussetzung, daß die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffpegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Dragée, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

Unter „Einheitsdosis“ im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält, verstanden, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer drittel oder einer viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung können, wenn sie in

Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0.1 bis 500 mg vorteilhafterweise 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von 0.1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von 0.1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

Die therapeutische Verabreichung der pharmazeutischen Zubereitung kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation der Arzneimittelzubereitungen sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die Arzneimittelzubereitungen nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behäl-

nisses, für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten, Dragées, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Lactose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, daß er eine verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelizeubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so daß z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protahierung oder Retardierung erreicht wird. Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuß-, oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wäßrige Suspensionen, die gegebenenfalls kurzfristig zubereitet werden, können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuß-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können eine Ruthenium-komplexverbindung in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendermitteln, z.B. den oben genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacks-mitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuß-, oder Paraffinöl neben Emulgier-mitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitan-monooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Ge-schmacksmittel enthalten.

Wäßrige Lösungen, die gegebenenfalls kurzfristig zubereitet werden, können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdik-kungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

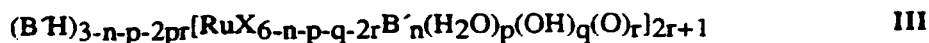
Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare, gegebe-nenfalls kurzfristig herzustellende, wäßrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Herstellungsbeispiele

Allgemeine Vorschrift

Die Herstellung der Natriumsalze der Rutheniumkomplexe II'' erfolgt bevor-zugt über die Komplexsalze III.

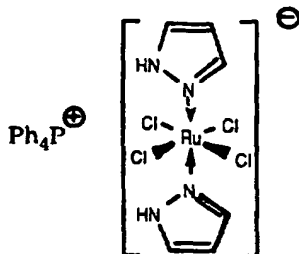


mit der obigen Bedeutung von B'.

III wird bevorzugt nach L.H. Hurley et. al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 9 (1988) 402-407, und K.-G. Lipponer, *Dissertation* (1992), Universität Heidelberg, S. 1-116 u. 173-196, hergestellt. Durch Umsetzung mit Tetraphenylphosphoni-umiodid erhält man zunächst das Tetraphenylphosphonium-Salz. Mit Natrium-tetraphenylborat kann schließlich das Tetraphenylphosphoniumkation gegen das Natriumkation ausgetauscht werden.

Detail-Vorschriften

***Trans*-tetraphenylphosphoniumtetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III),
trans-Ph₄P[Ru^{III}Cl₄(im)₂]**



<u>Ansatz:</u>	22.5 mg <i>trans</i> -HIm[RuCl ₄ (im) ₂]	(0.5 mmol)
	245 mg Tetraphenylphosphoniumiodid	(0.52 mmol)
	270 ml Methanol	

Zu einer Lösung von 225 mg (0.5 mmol) *Trans*-imidazolium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III), *trans*-HIm[Ru^{III}Cl₄(im)₂], in 270 ml Methanol werden 245 mg (0.52 mmol) Tetraphenylphosphoniumiodid fest zugegeben. Nach wenigen Sekunden beginnt eine Niederschlagsbildung. Die Suspension wird 10 min gerührt und die Präzipitation während weiterer 30 min bei -18°C vervollständigt. Der Niederschlag wird danach abgesaugt, zuerst mit 50 ml Methanol und danach 4 mal mit 40 ml Dichlormethan gewaschen. Die Substanz wird mehrere Tage bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 322 mg (90%) blaßorange hygroskopische Mikrokristalle; Zers.P.: 308°C.

Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{PRu}$ / $M_r = 718.43$

ber. C: 50.15 H: 3.93 Cl: 19.74 N: 7.80 P: 4.31 Ru: 14.07

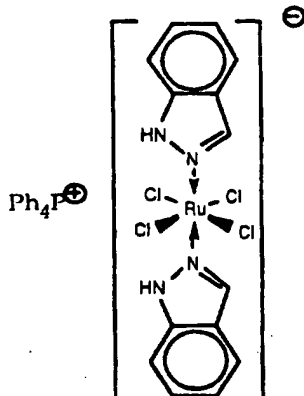
gef. C: 49.81 H: 4.03 Cl: 19.64 N: 7.85 P: 7.85 Ru: -

¹H-NMR (DMSO(*d*₆)) δ : 7.79 (s, 8H, *H*-ph.), 7.73 (s, 4H, *H*-ph.), 7.69 (s, 4H, *H*-ph.), -2.8 (s, b, 2H, *NH*), -7.9 (s, b, 2H, 2-*H*).

- IR, (4400 - 400 cm^{-1} , KBr) ν , cm^{-1} : 3436 b, 3201 s, 1442 vs, 1110 vs, 1060 vs, 755 s, 724 vs, 692 s, 533 s.

UV, (250 - 800 nm, H₂O/CH₃CN (50/50)) λ_{max} , nm (ϵ , l \cdot mol $^{-1}$ \cdot cm $^{-1}$): 268 nm ($5.4 \cdot 10^3$), 275 nm ($4.6 \cdot 10^3$), 355 nm ($3.3 \cdot 10^3$), 403 nm ($0.6 \cdot 10^3$).

***Trans*-tetraphenylphosphonium-tetrachlorobis(indazole) ruthenate(II),
trans-Ph₄P⁺[Ru^{II}Cl₄(ind)₂]⁻**



<u>Ansatz:</u>	149 mg <i>trans</i> -HInd[RuCl ₄ (ind) ₂]	(0.25 mmol)
	188 mg Tetraphenylphosphoniumchlorid	(0.50 mmol)
	500 ml Wasser	

149 mg *Trans*-indazolium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III), *trans*-HInd[Ru^{III}Cl₄(ind)₂], werden über 1 h in 500 ml H₂O gelöst. Es bildet sich über der orangefarbenen Lösung ein Film aus noch ungelösten Bestandteilen aus. 188 mg Tetraphenylphosphoniumchlorid (0.5 mmol) werden als Feststoff zur Lösung hinzugegeben. Die Präzipitation beginnt kurz darauf, über Nacht wird weiter gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und das noch inhomogene Präzipitat mehrfach mit H₂O gewaschen, um Reste von Ph₄PCl zu entfernen. Danach wird das Produkt in 35 ml Aceton gelöst und das Produkt von noch vorhandenem *trans*-HInd[RuCl₄(ind)₂] durch Fällung mit 140 ml Diethylether abgetrennt. Der orangefarbene Überstand wird verworfen. Das Produkt wird zuerst mit 50 ml Diethylether /Aceton (4:1), danach je 50 ml im Verhältnis 3:1, 2:1 und 30 ml im Verhältnis 1:1 (kalt) gewaschen. Die Substanz wird mehrere Tage im Hochvakuum bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 152 mg (74%), quittegelbes Kristallpulver, hygroskopisch, Zers.P.: 238°C.

Elementaranalyse: C₃₈H₃₂Cl₄N₄PRu / M_r = 818.56

ber.	C: 55.76	H: 3.94	Cl: 17.33	N: 6.84	P: 3.78	Ru: 12.35
gef.	C: 55.42	H: 3.97	Cl: 17.58	N: 6.77	P: 3.86	Ru: -

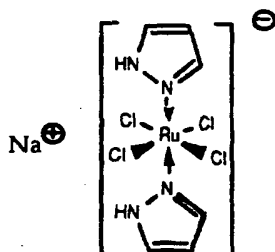
¹H-NMR, (DMSO(d₆)) δ: 7.94 (s, b, 2H, *H*-ph.), 7.77 (s, 12H, *H*-ph.), 7.70 (s, 6H, *H*-ph.), 4.38 (s, b, 2H, 5-*H*-Ind, 6-*H*-Ind), 3.22 (m, 2H, 4-*H*-Ind, 5-*H*-Ind).

IR, (4400 - 400 cm⁻¹, KBr) (ν, cm⁻¹: 3312 b, 3058 m, 1625 s, 1438 vs, 1355 s, 1244 m, 1108 vs, 998 m, 959 m, 755 s, 724 vs, 690 s, 665 s, 528 vs.

UV, (250 - 800 nm, CH₃CN) (λ_{max}, nm (ε, l * mol⁻¹ * cm⁻¹): 268 (14 * 10³), 276 (15 * 10³), 291 (16 * 10³), 304 (17 * 10³), 383 (5.4 * 10³), 445 (0.6 * 10³).

Trans-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III),
Na[Ru^{III}Cl₄(im)₂]

trans-



<u>Ansatz:</u>	359 mg <i>trans</i> -HIm[RuCl ₄ (im) ₂]	(0.50 mmol)
	205 mg Natriumtetraphenylborat	(0.60 mmol)
	60 ml Methanol	

In 60 ml Methanol (kalt) wird Natriumtetraphenylborat (Na[(C₆H₅)₄B], 205 mg, 0.60 mmol) gelöst und direkt danach *Trans*-tetraphenylphosphonium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III), *trans*-Ph₄P[Ru^{III}Cl₄(im)₂], als Feststoff hinzugegeben. Die gelblich-weiße Suspension wird 5 min gerührt und die Umfällung unter Hinzunahme eines Ultraschallbads beschleunigt. Man läßt den neu gebildeten weißen Niederschlag aus Tetraphenylphosphoniumtetraphenylborat kurz sich absetzen und filtriert die orangefarbene Lösung über einen Glasfiltertiegel ab. Dabei tropft die methanolische Lösung direkt in 300 ml Diethylether als Vorlage. Die erneute Präzipitation vervollständigt man 30 min bei -18°C und filtriert das orangefarbene Produkt, das anschließend mit 10 ml Diethylether, 2 x 10 ml Dichlormethan und 5 ml eisgekühltem Aceton gewaschen wird, ab. Durch Zugabe von wenigen ml eisgekühltem Methanol auf den Glasfiltertiegel wird das

Produkt gelöst und tropft zur Umfällung erneut in 250 ml Diethylether als Vorlage. Die erneute Präzipitation aus einer milchigen Lösung wird bei -18°C vervollständigt. Das ockerfarbene Produkt wird auf einer Mikrofilternutsche gesammelt und erneut mit Dichlormethan und wenig eiskaltem Aceton gewaschen. Es ist wichtig, daß das Lösen in Methanol jeweils so kurz wie möglich erfolgt, da sich unter Zersetzung des Komplexanions $[\text{RuCl}_3(\text{im})_2(\text{MeOH})]$ (orange-farben) bildet. Das Produkt wird mehrere Tage bei 80°C im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 119 mg (58%) eines ockerfarbenen hygroskopischen Feststoffes.
Zers.-P.: $> 280^{\circ}\text{C}$.

Elementaranalyse:

$\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_4\text{NaRu} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} / M_r = 411.04$

ber. C: 17.53 H: 2.21 Cl: 34.50 N: 13.63 Na: 5.59 O: 1.95 Ru: 24.59

gef. C: 17.75 H: 2.30 Cl: 34.11 N: 13.31 Na: - O: - Ru: -

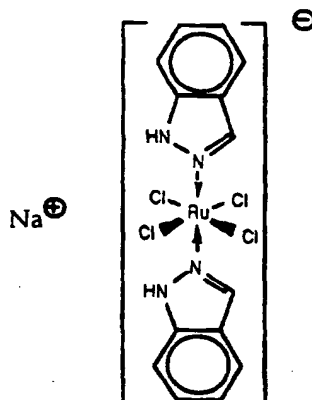
$^1\text{H-NMR}$, (DMSO(d_6)) δ : -3.1 (s, b, 2H, NH), -8.1 (s, b, 2H, 2-H);
(D_2O) δ : -5.3 (s, 2H, 4-H), -14.9 (s, b, 5-H), -20.2 (s, b, 2-H).

IR, (4400 - 400 cm^{-1} , KBr) ν , cm^{-1} : 3380 s, 3155 m, 1629 b, 1096 s, 1061 vs, 758 b, 656 s, 608 s.

UV, (200 - 800 nm, H_2O) λ_{max} , nm (ϵ , $\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 235 ($11 \cdot 10^3$), 349 ($3.1 \cdot 10^3$), 396 ($0.5 \cdot 10^3$).

Trans-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III),
Na[Ru^{III}Cl₄(ind)₂]

trans-



Ansatz: 224 mg *trans*-Ph₄P[RuCl₄(ind)₂] (0.275 mmol)
 113 mg Natriumtetraphenylborat (0.33 mmol)
 10 ml Methanol

Natriumtetraphenylborat (Na[(C₆H₅)₄B], 113 mg, 0.33 mmol) wird in 10 ml Methanol gelöst. 224 mg (0.275 mmol) *Trans*-tetraphenylphosphonium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III), *trans*-Ph₄P[Ru^{III}Cl₄(ind)₂], werden fest hinzugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag aus Tetraphenylphosphoniumtetraphenylborat, der kurz darauf über eine Mikrofilternutsche abgetrennt wird. Das Filtrat läßt man dabei direkt in eine Vorlage aus 25 ml Diethylether und 100 ml Petrolether 40/60 tropfen. Die dabei beginnende Fällungsreaktion, bei der das Produkt karmesinrot ausfällt, vervollständigt man durch Zugabe von weiteren 150 ml Petrolether. Die Präzipitation wird über 30 min bei -18°C vervollständigt und die ausgefallenen roten Flocken mit einer Glaspipette vom Kolbenboden abgezogen. In einer Mikrofilternutsche (Frittengröße 3, Ø 1 cm) wird das Produkt gesammelt und zuerst mit 10 ml Petrolether und anschließend mit reichlich Dichlormethan gewaschen. Die Trocknung erfolgt über mehrere Tage bei 80°C am Hochvakuum.

Ausbeute: 116 mg (84%) eines dunkelbraunen hygroskopischen Pulvers, Zers.-P.: > 290°C.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{12}Cl_4N_4NaRu$ / $M_r = 502.15$

ber. C: 33.48 H: 2.41 Cl: 28.24 N: 11.15 Na: 4.59 Ru: 20.13

gef. C: 33.36 H: 2.55 Cl: 28.11 N: 11.02 Na: - Ru: -

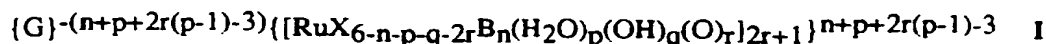
1H -NMR, (DMSO(d_6)) δ : 4.33 (s, b, 2H,), 3.14 (s, 3H,);
(D_2O) d: 3.23 (s, b, 3H, 5-*H*), 2.68 (s, b, 2H, 6-*H*), 2.31 (s, b,
3H, 4-*H*), 1.49 (s, b, 2H, 7-*H*).

IR, (4400 - 400 cm^{-1} , KBr) ν , cm^{-1} : 3342 vs, 1626 vs, 1509 m, 1356 vs, 1241
s, 1084 s, 964 m, 745 vs, 658 s, 435 w.

UV, (200 - 800 nm, H_2O) λ_{max} , nm (ϵ , $l \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$): 237 ($17 \cdot 10^3$), 287
($20 \cdot 10^3$), 357 ($4.4 \cdot 10^3$), 419 ($1.2 \cdot 10^3$).

Patentansprüche

1. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel I



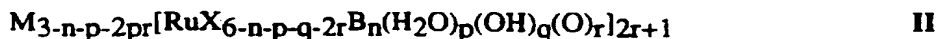
wobei

$$n+p+2r(p-1)-3q \neq 0$$

- G ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus,
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
 X Halogenide, Pseudohalogenide, HCO_3^- , $RCOO^-$ mit R=Alkyl, Alkenyl, mit 1 bis 6 C-Atomen, (substituiert u. unsubstituiert), Aryl (substituiert u. unsubstituiert),
 n 1, 2 oder 3, jedoch $n+p \neq 3$,
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$,
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$, $\sum n, p, q \leq 6$ und
 r 0 oder 0.5 ist,

bedeuten.

2. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel II



wobei

- M ein Alkalimetallkation oder Ammonium,
 B ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen,
 X Halogen, bevorzugt Chlorid oder Bromid,
 n 1 oder 2,
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$,
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$ und
 r 0 oder 0.5 ist.

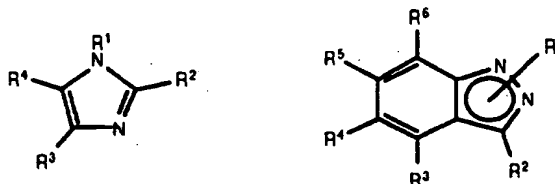
3. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel II'



wobei

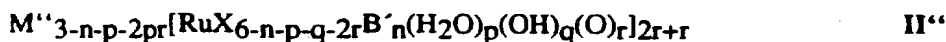
- M' Lithium, Natrium, Kalium und Ammonium.
 B' 1H-Indazol oder 1H-Imidazol und deren Derivate.
 X Chlor.
 p 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$, jedoch 0 wenn $q \neq 0$,
 q 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5 falls $r=0.5$, jedoch 0 wenn $p \neq 0$,
 n und r die vorstehende Bedeutung haben.

B':



R¹ R⁶=H, Alkyl, Alkenyl u. Aryl, mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert

4. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen der allgemeinen Formel II''



wobei

M'' Natrium, B', X, n, p, q und r die vorstehende Bedeutung haben.

5. Arzneimittelzubereitungen enthaltend *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III), *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III).

6. Verfahren zur Herstellung nach den Ansprüchen 2, 3, oder 4 dadurch gekennzeichnet, daß man II, II' und II'' durch Austausch von (BH) bzw. (B'H) gegen M, M' bzw. M'' aus $(BH)_{3-n-p-2pr}[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}$ bzw. $(B'H)_{3-n-p-2pr}[RuX_{6-n-p-q-2r}B'n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+r}$ erhält, wobei B, B', M, M', M'' die in 2, 3 oder 4 angegebenen Bedeutungen haben.

7. Verfahren zur Herstellung von *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(imidazol)ruthenat(III) und *Trans*-Natrium-tetrachlorobis(indazol)ruthenat(III).

8. Arzneimittelzubereitungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
9. Sterile wäßrige Lösungen enthaltend eine oder mehrere Komplexverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
10. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung von Krebskrankheiten.
11. Verfahren zur Behandlung von Krebskranken, umfassend die Verabreichung einer Menge einer Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, die ausreichend ist, die mit der Krebstherapie verbundenen Schmerzen und Leiden zu erleichtern.
12. Arzneimittelzubereitungen umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und 0.1 bis 99.5 Gew.% von mindestens einer in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Komplexverbindungen.



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/555</p>	A3	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/36595</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Oktober 1997 (09.10.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01643</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. April 1997 (01.04.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 12 291.0 28. März 1996 (28.03.96) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: KEPLER, Bernhard, K. [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 9A, D-68723 Schwetzingen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 6. November 1997 (06.11.97)</p>	
<p>(54) Title: MEDICAMENT PREPARATIONS CONTAINING TUMOUR-INHIBITING RUTHENIUM (III) COMPLEXES</p> <p>(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN ENTHALTEND TUMORHEMMEND WIRKENDE RUTHENIUM(III)-KOMPLEXE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns complex compounds of general formula (I) $\{G\}^{-(n+p+2r(p-1)-3)}\{[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}\}^{n+p+2r(p-1)-3}$, in which: $n+p+2r(p-1)-3 \neq 0$; G is a suitable counterion but not a charged heterocycle; B is a mono- or polynuclear basic heterocycle with one or a plurality of nitrogen atoms; X represents halides, pseudohalides, HCO_3^-, $RCOO^-$, in which R is C_1-C_6 aryl, alkenyl or alkyl (substituted or unsubstituted); n is 1, 2 or 3, but $n+p \neq 3$; p is either 0 or 1, or 0 or 0.5p if $r = 0.5$; q is either 0 or 1, or 0 or 0.5q if $r = 0.5$; $\Sigma n, p, q \leq 6$; and r is 0 or 0.5. These compounds have a tumour-inhibiting effect with good solubility in water and are therefore suitable as chemotherapy agents for treating cancers.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Komplexverbindungen der allgemeinen Formel (I) $\{G\}^{-(n+p+2r(p-1)-3)}\{[RuX_{6-n-p-q-2r}B_n(H_2O)_p(OH)_q(O)_r]_{2r+1}\}^{n+p+2r(p-1)-3}$, wobei $n+p+2r(p-1)-3 \neq 0$; G: ein geeignetes Gegenion, jedoch kein geladener Heterocyclus; B: ein ein- oder mehrkerniger basischer Heterocyclus mit einem oder mehreren Stickstoffatomen; X: Halogenide, Pseudohalogenide, HCO_3^-, $RCOO^-$ mit R = Alkyl, Alkenyl, Aryl mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert u. unsubstituiert; n: 1, 2 oder 3, jedoch $n+p \neq 3$; p: 0 oder 1 bzw. 0 oder 0.5p falls $r = 0.5$; q: 0 oder 1 bzw. oder 0.5q falls $r = 0.5$, $\Sigma n, p, q \leq 6$; und r: 0 oder 0.5 ist, zeigen eine tumorhemmende Wirksamkeit bei guter Wasserlöslichkeit und eignen sich daher als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Krebskranken.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/EP 97/01643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/555

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	B.K. KEPPLER ET AL.: "Synthesis, molecular structure, and tumor-inhibiting properties of imidazolium trans-bis(imidazole)tetrachlororuthenate(I II) and its methyl substituted derivatives." INORG. CHEM., vol. 26, no. 26, 1987, pages 4366-4370, XP002040469 cited in the application ---	
A	C. ANDERSON ET AL.: "Synthesis of the tetrachlorobis(5-nitroimidazole)ruthenium(III) anion and solution chemistry in water and methanol." INORG. CHEM. ACTA, vol. 233, no. 1-2, 1995, pages 33-41, XP002040470 ---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 1997

Date of mailing of the international search report

24.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/EP 97/01643

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>R. GAGLIARDI ET AL.: "Antimetastatic action and toxicity on healthy tissues of Na(trans-RuCl₄(DMSO)Im) in the mouse." CLIN. EXP. METASTASIS, vol. 12, no. 2, 1994, pages 93-100, XP002040471 -----</p>	

1 .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP97/01643**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although claim 11 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out, based on the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. .nales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01643

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/555

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	B.K. KEPPLER ET AL.: "Synthesis, molecular structure, and tumor-inhibiting properties of imidazolium trans-bis(imidazole)tetrachlororuthenate(I II) and its methyl substituted derivatives." INORG. CHEM., Bd. 26, Nr. 26, 1987, Seiten 4366-4370, XP002040469 in der Anmeldung erwähnt ---	
A	C. ANDERSON ET AL.: "Synthesis of the tetrachlorobis(5-nitroimidazole)ruthenium(III) anion and solution chemistry in water and methanol." INORG. CHEM. ACTA, Bd. 233, Nr. 1-2, 1995, Seiten 33-41, XP002040470 ---	
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- * "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. September 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24.09.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klaver, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichen

PCT/EP 97/01643

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>R. GAGLIARDI ET AL.: "Antimetastatic action and toxicity on healthy tissues of Na(trans-RuCl₄(DMSO)Im) in the mouse." CLIN. EXP. METASTASIS, Bd. 12, Nr. 2, 1994, Seiten 93-100, XP002040471 -----</p>	

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01643

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 11
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07F15/00 A61K33/24 A61P35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GARZON, F. T. ET AL: "Comparative antitumor activity of ruthenium derivatives with 5'-deoxy-5-fluorouridine in chemically induced colorectal tumors in SD rats" CANCER CHEMOTHER. PHARMACOL. (1987), 19(4), 347-9 , XP008004452 figure 2	1-21
X	KEPPLER, B. K. ET AL: "New ruthenium complexes for the treatment of cancer" PROG. CLIN. BIOCHEM. MED. (1989), 10(RUTHENIUM OTHER NON-PLATINUM MET. COMPLEXES CANCER CHEMOTHER.), 41-69 , XP000944026 page 47 ----- -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2002

Date of mailing of the international search report

28/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00863

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DEPENBROCK, H. ET AL: "Preclinical activity of trans-indazolium 'tetrachlorobisindazoleruthenate (III)' (NSC 666158; IndCR; KP 1019) against tumor colony-forming units and hematopoietic progenitor cells" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER (1997), 33(14), 2404-2410 , XPO04284604 page 2405; figure 1	1-21
X	WO 97 36595 A (KEPPLER BERNHARD K) 9 October 1997 (1997-10-09) cited in the application page 10-13 page 14; claim 1 page 16; claims 8-12	1-21
X	US 4 843 069 A (KELLER HEIMO ET AL) 27 June 1989 (1989-06-27) cited in the application column 7 -column 9	1-21

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 1-21 (not searched in part)

The search revealed a very large number of documents in its initial phase which are prejudicial as to novelty. This number of documents is so large that it is impossible to determine which of the patent claims could possibly require protection according to law (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search covering all areas of the patent claims seems impossible. The search was thus restricted to:

Compositions containing compounds analogous with example 1, i.e. a ruthenium complex containing a central metal in an octahedric ligand field having 4 halogen ligands in the C4 plane and one heterocycle respectively in the axial (C2) positions, on the whole simply negatively charged, with a protonated heterocycle as a counterion.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary report (Rule 66.1 (e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

10